

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

- ②① N° du procès verbal de dépôt 162.134 - Paris.
- ②② Date de dépôt 7 août 1968, à 14 h 7 mn.
Date de l'arrêté de délivrance 17 août 1970.
Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle.
« Brevets spéciaux de médicaments ».
- ⑤① Classification internationale **A 61 k.**
- ⑤④ **Compositions pharmaceutiques.**
- ⑦② Invention de :
- ⑦① Déposant : Société dite : FISONS PHARMACEUTICALS LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.
- ⑦④ Mandataire : Cabinet Maulvault.
- ③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : *Brevet déposé en Grande-Bretagne le 8 août 1967, n° 36.270/1967 au nom de la demanderesse.*

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques améliorées à inhaler par voie orale.

L'invention concerne plus particulièrement des compositions pharmaceutiques destinées à être dispersées dans un courant d'air par un procédé de fluidisation dans lequel l'aspiration du sujet inhalant constitue la principale source d'énergie. La fluidisation est réalisée, par exemple, lorsqu'une poudre est soumise dans un récipient simultanément à une rotation et à une vibration. Une telle fluidisation est obtenue au moyen du dispositif décrit dans le brevet français n° 1.471.722. Comme exemple d'un dispositif convenant à cette fin, on peut citer un dispositif comprenant un logement allongé creux muni aux deux extrémités d'un ou plusieurs orifices permettant le passage d'air et dont l'une des extrémités est conçue pour être introduite dans la bouche, un dispositif en hélice étant monté dans ce logement de façon à pouvoir y tourner sur un axe rigide coaxial avec l'axe longitudinal du logement, et qui comprend à sa partie la plus éloignée de l'extrémité du logement pouvant être introduite dans la bouche un réceptacle pour un récipient, tel qu'une capsule en gélatine ou en matière analogue, contenant le médicament à inhaler.

Les médicaments à administrer par inhalation doivent être d'une granulométrie précise pour avoir une pénétration maximum dans les poumons, une granulométrie appropriée à cette fin est de 0,01 à 10 et habituellement de 1 à 10 microns. Toutefois, les poudres de cette granulométrie ne sont pas facilement fluidisées par le procédé ci-dessus en raison des forces de cohésion existant entre les diverses particules.

On a découvert à présent qu'on peut rendre de telles particules facilement fluidisables et donc propres à être inhalées par des procédés de fluidisation de ce genre en mélangeant le médicament ou la substance pharmaceutiquement active à l'état finement divisé avec un milieu véhiculaire plus grossier dont les particules ont une granulométrie tombant dans l'intervalle indiqué.

L'invention procure donc une composition pharmaceutique pulvérisable à inhaler qui comprend un mélange d'un médicament solide finement divisé d'une granulométrie apparente de 0,01 à 10 microns et d'un véhicule hydrosoluble solide pharmaceutiquement acceptable d'une granulométrie apparente de 30 à 80 microns. Suivant un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, la composition est sensiblement exempte de particules d'une granulométrie apparente de 11 à 29 microns.

Aux fins de la présente invention, il n'y a pas de distinction entre une particule unique de dimension donnée et une masse agglomérée.

mérée de même dimension composée de particules distinctes plus fines. Par l'expression "granulométrie apparente" on entend donc ici, lorsque le contexte le permet, la granulométrie apparente d'un corps sans distinction du nombre de particules distinctes composant ce corps.

- 5 Les granulométries apparentes indiquées sont celles mesurées au moyen d'un compteur de Coulter.

Pour la mesure des granulométries au moyen d'un compteur de Coulter, on disperse l'échantillon à analyser dans un électrolyte dans lequel plonge un tube de verre. La paroi du tube de verre est percée
10 d'un trou de part et d'autre duquel sont montées des électrodes. On immerge le tube suffisamment pour que le trou et les électrodes soient couverts de liquide. On laisse couler la suspension à travers le trou dans le tube de verre et au passage à travers l'orifice, chaque particule déplace son propre volume d'électrolyte et modifie ainsi la
15 résistance de la section du trou. Cette variation de résistance est convertie en potentiel de pulsation dont l'amplitude est proportionnelle au volume des particules. Ces pulsations sont introduites dans un compteur électronique à seuil réglable, de sorte que toutes les pulsations supérieures au seuil sont comptées. En réglant le seuil à dif-
20 férentes valeurs, on peut déterminer le nombre de particules tombant dans un certain intervalle granulométrique et donc la proportion des particules d'un échantillon qui tombe en dehors d'un intervalle granulométrique recherché.

La composition peut comprendre divers médicaments se prêtant
25 à l'administration par inhalation, par exemple des médicaments destinés au traitement d'affections des bronches ou des médicaments à action systémique. Comme exemples particuliers de médicaments pouvant être utilisés dans les compositions suivant l'invention, on peut citer des agents antianaphylactiques, comme le Chromoglycate de sodium, des ami-
30 nes sympathomimétiques, comme l'Isoprénaline ou l'éphédrine, des antibiotiques, comme la Tétracycline, des stéroïdes, des enzymes, des vitamines, des antihistaminiques et des mucolytiques, comme la N-acétylcystéine. La composition peut comprendre plusieurs médicaments sous forme finement divisée. Ainsi, une composition peut, par exemple, com-
35 prendre un mélange de chromoglycate de sodium et de sulfate d'isoprénaline. Comme indiqué ci-dessus, le médicament doit être sous forme finement divisée et avoir une granulométrie apparente de 0,01 à 10 ou la préférence de 1 à 10 microns, et avantageusement au moins 50% en poids des particules du médicament finement divisé ont une granulométrie apparente de 2 à 6 microns. Dans le cas d'un médicament à ac-
40 tion localement spécifique, il peut être intéressant de le diluer au moyen d'un diluant inerte d'une granulométrie analogue. Une telle com-

position doit évidemment contenir aussi un véhicule plus grossier d'une granulométrie de 30 à 80 microns.

Le diluant ou véhicule solide de la composition est généralement une substance non toxique, chimiquement inerte à l'égard du médicament, mais peut, si on le désire, comprendre des particules plus grossières du médicament lui-même. Le véhicule a une granulométrie apparente de 30 à 80 microns, de préférence de 30 à 70 et spécialement de 30 à 60 microns. Comme exemples de diluants ou véhicules solides hydrosolubles pouvant être utilisés pour la composition suivant l'invention on peut citer le dextrane, le mannitol et, de préférence, le lactose. Un diluant ou véhicule particulièrement préféré est le lactose cristallin.

Comme indiqué ci-dessus, il est spécialement préférable que la composition soit sensiblement exempte de particules d'une granulométrie apparente de 11 à 29 microns. Par l'expression "sensiblement exempte", on entend aux fins de l'invention que la composition contient moins de 10% et de préférence moins de 5% en poids de particules d'une granulométrie apparente de 11 à 29 microns.

Le rapport médicament ou autre substance finement divisée: véhicule dépend de la nature des substances utilisées. Le rapport le plus favorable dépend de la nature du médicament et du véhicule et des procédés d'utilisation de la composition. La Demanderesse a trouvé qu'on obtient des résultats satisfaisants au moyen de 10 à 75% en poids de matière finement divisée et de 90 à 25% en poids de véhicule, et de préférence de 20 à 60% en poids de matière finement divisée, par exemple environ 35 à 50% en poids de médicament et 65 à 50% en poids de véhicule.

On peut préparer les médicaments ou d'autres substances finement divisés par broyage direct jusqu'à la granulométrie recherchée. On peut préparer le véhicule particulaire en broyant le véhicule, puis en séparant la fraction recherchée par des procédés classiques, par exemple par classification à l'air et par tamisage. On peut modifier les propriétés superficielles des particules, tant du médicament que du véhicule, par des procédés classiques, comme la cristallisation, le séchage par pulvérisation et la précipitation.

On peut obtenir les compositions à partir des constituants fin et grossier par mélange dans un mélangeur, par exemple un mélangeur planétaire ou un autre mélangeur à agitation. La présente invention procure aussi un procédé de préparation d'une composition suivant l'invention, dans lequel on mélange la substance finement divisée et le véhicule grossier, après broyage et classification des constituants, si nécessaire. Si on le désire, on peut enrober les

particules de médicament et/ou de diluant et/ou de véhicule au moyen d'une substance pharmaceutiquement acceptable, comme l'acide stéarique ou des polymères, tels que la polyvinylpyrrolidone. Cet enrobage peut accessoirement permettre l'obtention d'un médicament à effet retard.

Outre le médicament et le véhicule, la composition peut comprendre d'autres constituants, tels que des agents colorants ou aromatisants, comme la saccharine, qui sont normalement présents dans les compositions à inhaler. On préfère toutefois utiliser le moins possible de ces autres constituants qui, lorsqu'ils sont présents, doivent avoir une granulométrie apparente de 30 à 80 microns.

Les compositions suivant l'invention sont généralement conditionnées en capsules de gélatine, de matière plastique ou autres.

La présente invention a donc aussi pour objet une dose unitaire comprenant une capsule en gélatine ou en matière analogue contenant une composition pharmaceutique qui comprend un mélange d'un médicament solide finement divisé d'une granulométrie apparente de 0,01 à 10 microns et d'un véhicule hydrosoluble solide pharmaceutiquement acceptable d'une granulométrie apparente de 30 à 80 microns.

La quantité de composition contenue dans la capsule dépend évidemment, dans une certaine mesure, de l'activité spécifique du médicament et de la dose requise. Toutefois, suivant les possibilités, la capsule contient avantageusement 10 à 100 mg de composition, et pour des médicaments à activité hautement spécifique il peut être avantageux de diluer le médicament au moyen d'un diluant inerte d'une granulométrie analogue, comme décrit ci-dessus.

La présente invention est illustrée, sans être limitée, par les exemples ci-après de compositions suivant l'invention.

EXEMPLE 1.-

On fait passer dans un appareil de classification à air, réglé pour éliminer les particules ayant une granulométrie apparente supérieure à 30 microns, du lactose cristallin broyé disponible dans le commerce, d'une granulométrie apparente de 1 à 100 microns (moins de 30% en poids des particules ont une granulométrie supérieure à 60 microns et au maximum 30% en poids des particules une granulométrie inférieure à 30 microns). Le produit quittant l'appareil de classification à air contient moins de 4% en poids de particules d'une granulométrie apparente inférieure à 32 microns. On fait passer alors ce produit à travers un tamis à mailles de 63 microns pour obtenir un lactose contenant moins de 10% en poids de particules d'une granulométrie apparente inférieure à 32 microns et moins de 20% en poids de particules ayant une granulométrie apparente supérieure à 62 microns, comme on peut le déterminer au moyen

d'un tamis à jet d'air Alpine.

On fait passer le médicament ou l'autre substance, telle que le lactose, devant former la substance finement divisée, à travers un broyeur à énergie de fluide dans un courant d'air jusqu'à ce que le produit contienne au moins 50% en poids de particules d'une granulométrie apparente de 2 à 6 microns, mesurée au moyen d'un compteur de Coulter.

On mélange les compositions contenant les proportions requises de substances grossière et fine dans un mélangeur planétaire, puis on fait passer le mélange à travers un tamis à mailles de 0,5 mm pour rompre ou éliminer les masses de particules agglomérées.

On introduit alors les compositions dans des capsules en gélatine à raison d'environ 40 mg par capsule (la capsule est remplie environ jusqu'au tiers), puis on détermine la facilité de vidange de la capsule. La facilité de vidange est déterminée en plaçant une capsule percée dans le réceptacle de l'insufflateur à poudre suivant le brevet français N° 1.471.722. L'insufflateur est alors placé dans une cavité de la paroi latérale d'une chambre communiquant avec un soufflet. Le soufflet est monté de manière à aspirer l'air à travers la chambre et l'admission d'air au soufflet se fait donc par l'intermédiaire de l'insufflateur à raison de 1 litre/seconde. Chaque aspiration du soufflet dure 1 seconde.

On pèse la capsule avant son introduction dans l'insufflateur. Ensuite, on actionne le soufflet à raison de 7 aspirations de 1 seconde chacune, puis on pèse à nouveau la capsule pour déterminer la quantité de poudre éliminée de la capsule. La quantité de poudre éliminée dépend de la facilité de fluidisation de la poudre.

Les compositions préparées et essayées sont indiquées dans le tableau I. A titre de comparaison, une composition ne contenant pas de diluant grossier est préparée et essayée dans chaque cas. Pour toutes les compositions contenant le véhicule grossier, la vidange de la capsule se fait à une vitesse satisfaisante, la valeur étant en général de 85 à 90% de la composition, tandis qu'en l'absence de diluant grossier, la vidange se fait à une vitesse nettement inférieure, les valeurs étant imprévisibles et d'environ 15% ou moins.

EXEMPLE 2.-

A titre de comparaison, on prépare une autre série de compositions au moyen d'une substance véhiculaire grossière contenant une proportion sensible de particules d'une granulométrie apparente tombant en dehors de l'intervalle de 30 à 80 microns. Les vitesses de vidange des capsules pour ces compositions sont indiquées dans le tableau II.

(Tableaux : voir pages 6 et 7).

Il ressort de ces résultats que la vitesse de vidange d'une capsule contenant une composition qui comprend une proportion sensible de particules d'une granulométrie apparente tombant en dehors de l'intervalle de 30 à 80 microns, est très faible et non prévisible, ce qui ne permet pas d'administrer avec succès une telle composition par inhalation.

TABLEAU 1

Substance de fine: nature de la substance et granulométrie apparente	Parties en poids utilisées	Véhicule grossier: nature de la substance et granulométrie apparente	Parties en poids utilisées
Chromoglycate de sodium (1 à 10 microns, au moins 50% en poids dans l'intervalle de 2 à 6 microns) Sulfate d'Isoprénaline (1 à 10 microns, au moins 50% en poids dans l'intervalle de 2 à 6 microns)	20 0,1	Lactose cristallin (32 à 63 microns)	19,9
Sulfate d'Isoprénaline (1 à 10 microns, au moins 50% en poids dans l'intervalle de 2 à 6 microns) Lactose cristallin (1 à 10 microns, au moins 50% en poids dans l'intervalle de 2 à 6 microns)	0,1 20	Lactose cristallin (32 à 63 microns)	19,9
Tétracycline (1 à 10 microns, au moins 50% en poids dans l'intervalle de 2 à 6 microns)	14	Lactose cristallin (32 à 63 microns)	26
Pénicilline G. (1 à 10 microns, au moins 50% en poids dans l'intervalle de 2 à 6 microns)	10	Lactose cristallin (32 à 63 microns)	30

TABLEAU II

Nature de la substance fine	Granulométrie apparente en microns	Parties en poids utilisées	Nature de la substance grossière	Granulométrie apparente en microns	Parties en poids utilisées	% en poids de substance éliminée de la capsule
Chromoglycate de sodium	1 à 10, au moins 50% en poids 2 à 6	20	Lactose cristallin	32 - 63	20	87,2
"	"	10	"	< 30	30	0 *
"	"	30	"	"	10	10 *
"	"	20	"	"	20	0 *
"	"	0	"	1 - 100	40	Totalement imprévisible
"	"	20	"	10 - 30	20	20 #
"	"	20	"	10 - 63	20	58,6

Dans le tableau ci-dessus, les résultats marqués * sont imprévisibles et de nombreux résultats sont très différents de ceux pouvant généralement être attendus. Les résultats de ces essais sont donc donnés comme indications générales et ne constituent pas une moyenne des divers résultats obtenus.

R E S U M E

L'invention concerne :

1.- Une composition pulvérulente à inhaler qui comprend un mélange d'un médicament solide finement divisé d'une granulométrie apparente de 0,01 à 10 microns et d'un véhicule hydrosoluble solide pharmaceutiquement acceptable d'une granulométrie apparente de 30 à 80 microns.

Cette composition peut présenter en outre une ou plusieurs des particularités suivantes :

a) elle est sensiblement exempte de particules d'une granulométrie apparente de 11 à 29 microns;

b) les particules du médicament ont une granulométrie apparente de 1 à 10 microns;

c) au moins 50% en poids des particules du médicament finement divisé ont une granulométrie apparente de 2 à 6 microns;

d) les particules du véhicule ont une granulométrie apparente de 30 à 70 microns;

e) le médicament est dilué au moyen d'un diluant hydrosoluble solide pharmaceutiquement acceptable d'une granulométrie apparente identique;

f) le véhicule comprend des particules du médicament d'une granulométrie apparente de 30 à 80 microns;

g) le véhicule ou le diluant comprend du dextrane, du mannitol ou du lactose;

h) le lactose est du lactose cristallin;

i) le médicament est du Chromoglycate de sodium de l'Isoprénaline ou de l'éphédrine ou un sel correspondant, ou encore un mélange de tels médicaments;

j) la substance finement divisée est présente à raison de 10 à 75% en poids et le véhicule à raison de 90 à 25% en poids;

k) les propriétés superficielles des particules du médicament ou du véhicule ont été modifiées;

l) les particules sont enrobées d'une substance pharmaceutiquement acceptable.

2.- Une composition pulvérulente telle que spécifiée sous 1 et décrite dans les exemples 1 et 2.

3.- Une dose unitaire qui est une capsule qui contient une composition telle que spécifiée sous 1 et 2 et qui est de préférence percée.

4.- Un procédé pour administrer une composition telle que spécifiée sous 1, dans lequel on disperse la composition dans un courant d'air en soumettant une dose unitaire telle que spécifiée sous 3, simultanément à une rotation et à une vibration, la dose unitaire étant placée de préférence dans l'appareil décrit dans le brevet français N° 1.471.722.

5.- Un procédé de préparation d'une composition à inhaler qui comprend un mélange d'un médicament finement divisé d'une granulométrie apparente de 0,01 à 10 microns et d'un véhicule hydrosoluble solide pharmaceutiquement acceptable d'une granulométrie apparente de 30 à 80 microns dans lequel on mélange la substance finement divisée et le véhicule grossier.

Ce procédé peut présenter en outre, une des particularités suivantes ou les deux :

- a) le mélange est effectué dans un mélangeur à agitation;
- b) les substances à mélanger sont soumises à un broyage et une classification avant le mélange.

8142

8 142 M

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTE

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : néant

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

- Brevet français (B.S.M.) n° 3.384 M.